



TITLE:

# 尿路結石症診療ガイドラインから みた再発予防に対する展望

AUTHOR(S):

宮澤, 克人; 森田, 展代; 菅, 幸大; 森山, 学; 鈴木, 孝治

---

CITATION:

宮澤, 克人 ...[et al]. 尿路結石症診療ガイドラインからみた再発予防に対する展望. 泌尿器科紀要 2012, 58(12): 707-711

ISSUE DATE:

2012-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/168500>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-01-01に公開

## 尿路結石症診療ガイドラインからみた 再発予防に対する展望

宮澤 克人, 森田 展代, 菅 幸大  
森山 学, 鈴木 孝治  
金沢医科大学泌尿器科学

### OUTLOOK FOR RECURRENCE PREVENTION FROM THE VIEWPOINT OF THE GUIDELINES ON UROLITHIASIS

Katsuhito MIYAZAWA, Nobuyo MORITA, Kodai SUGA,  
Manabu T MORIYAMA and Koji SUZUKI  
*The Department of Urology, Kanazawa Medical University*

In Japan, the number of patients with urolithiasis has continued to increase at a faster rate, with a lifetime morbidity in 2005 of 15.1% for males and 6.8% for females, possibly due to: 1) westernization of dietary habits and lifestyle, 2) improvement of diagnostic technologies (CT and ultrasound examination), and 3) aging of the population. Additionally, this disease has a higher recurrence rate; for example, approximately 50% for calcium-containing calculi. The guidelines on urolithiasis consist primarily of the guidelines for treatment and recurrence prevention, and the items concerning recurrence prevention were added in the 2007 updated Guidelines on Urolithiasis by the European Association of Urology (EAU) and the American Urological Association (AUA) (EAU/AUA guidelines). These facts reflect the importance of recurrence prevention. On the other hand, the Japanese guidelines on urolithiasis are now being revised and will adopt the form of “clinical questions”. This paper provides an overview of the examination methods for recurrence, lifestyle guidance, and drug therapies based on the current guidelines for diagnosis and treatment of urolithiasis as well as the points for clinical questions to be included in the revised guidelines for a deeper understanding and, consequently, return to routine clinical practice.

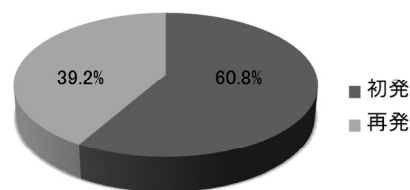
(Hinyokika Kiyo 58 : 707-711, 2012)

**Key words :** Urolithiasis, Recurrence prevention, Guideline

#### 緒 言

尿路結石症は日常臨床で遭遇する頻度が高い疾患である。わが国における尿路結石患者は急激に増加しつづけており、2005年での生涯罹患率は男性15.1%、女性6.8%であり、年間罹患率で比較すると1965年の3倍、1995年の1.6倍である。急増の要因として、①食生活や生活様式の欧米化、②診断技術の向上（CTや超音波検査）、③人口の高齢化などが考えられている<sup>1)</sup>。

また、再発率の高い疾患で、カルシウム含有結石の再発率は30～50%である。これらの疫学的根拠に加え医療費削減の社会的ニーズからも、その再発予防の重要性が改めて認識されるようになってきた。尿路結石症診療ガイドライン<sup>2)</sup>（診療ガイドライン）が主として治療ガイドラインと再発予防ガイドラインより構成されていること、2005年に日本尿路結石症学会が行った全国疫学調査（疫学調査）で再発結石の割合が約40%を占めること（Fig. 1）、さらに2007年に European Association of Urology (EAU) と American Urological



**Fig. 1.** 初発結石と再発結石の頻度（全国疫学調査資料による）

Association (AUA) が共同で刊行した Guidelines on Urolithiasis<sup>3)</sup> (EAU/AUA ガイドライン) でも再発予防に対する項目が追加されたことから再発予防の重要性が伺える。一方、わが国の診療ガイドラインは現在改訂中でありクリニカルエディション形式が採用される予定である。

本稿では現行診療ガイドラインに基づいた再発に対する検査法と生活指導および薬物療法と改訂診療ガイドラインのクリニカルエディション (CQ) のポイントについて概説する。

**Table 1.** 検査項目と推定される結石成分

検査項目	推定結石
シスチン定性検査	シスチン結石
細菌尿・尿培養	リン酸マグネシウムアンモニウム結石
結 晶	リン酸マグネシウムアンモニウム結石, シスチン結石
BUN	尿酸結石
尿 pH	低値：尿酸結石, 高値：感染性結石
X線透過性	X線陰性結石

### 再発に対する検査法

再発に対する診断手段として結石成分分析・問診・血液生化学・一般尿検査・24時間尿化学検査などがあげられる。

#### (1) 結石成分分析

結石成分分析は再発予防対策のために最も重要と考えられている<sup>4)</sup>。疫学調査では結石成分分析が行われたのは27.7%であった。回収率が低い要因として自然排石や ESWL, TUL 後の碎石片の回収が困難であったことも考慮されるが結石の採取をより心がける必要がある。

なお、結石が回収されなかった場合に結石成分を推察する検査法として診療ガイドラインでは画像診断、血液・尿検査や問診を、EAU/AUA ガイドラインではシスチン定性検査、細菌尿の有無および尿培養検査、尿沈渣での結晶、血清尿素、尿 pH、X線透過性などを挙げている (Table 1)。

#### (2) 問 診

##### a) 家族歴と既往歴

原発性高尿酸血症、Dent 病、遺伝性遠位型腎尿管アシドーシス、シスチン尿症、adenine phosphoribosyl-transferase 欠損症 (2, 8-デヒドロキシアデニン結石) など原因遺伝子により発症する尿路結石症の頻度は少ないが家族歴、既往歴の聴取がその存在の推測を容易にする。一方、尿路結石症の多くを占めるカルシウム含有結石では原因遺伝子が明らかである頻度は少ない。疫学調査では52.4%に家族歴の聴取が成されており、このうち家族歴を有する患者はカルシウム結石患者の14.8%であった。

既往歴の聴取に際して尿路結石の既往を認める場合は治療方法や残石の有無を明らかにする。また、尿路通過障害などの尿路の基礎疾患、尿流停滞や尿路感染を惹起する体動制限、痛風や高尿酸血症などの尿酸代謝異常とクッシング病などのステロイド産生異常症のような内分泌・代謝異常、クローン病、短腸症候群などの腸疾患、回腸瘻の存在など再発を生じる病態の有無に留意する必要がある。

##### b) 薬 剤

特定の薬剤が尿路結石形成の誘因となる。アセタゾ

ラミド (ダイアモックス®) は尿 pH と尿中カルシウム、リン排泄を増加させ、リン酸カルシウム結石を形成する。グルココルチコイド (プレドニン®など) や活性型ビタミン D3 製剤 (ロカルトロール®, アルファロール®) などは骨からのカルシウム動員、腸管からのカルシウム吸収増加により尿中カルシウム排泄を増加させカルシウム含有結石の危険因子となる。尿酸排泄促進剤であるプロベネシッド (ベネシッド®)・プロコロム (パラミジン®)・ベンズプロマロン (ユリノーム®) は尿中尿酸排泄増加から尿酸結石を形成する。その他カルシウム製剤などにも注意を払う必要がある。これらの薬剤はその服薬期間を調査したうへ、他科と十分な協議を行い、薬剤の減量、中止および代替薬について考慮すべきである。

#### (3) 血液生化学検査

血清クレアチニン、カルシウム、尿酸が特に重要である。次いで、アルブミン、カリウム、リン、PTH が有用であり、アルブミンは補正カルシウム値の算出に、カリウム (低カリウム血症) は腎尿管アシドーシスの診断に、PTH とリンは原発性副甲状腺機能亢進症の診断に役立つ。

#### (4) 一般尿検査

尿路結石症診療の基本的かつ重要な検査である。検体の冷蔵保存は結晶が析出しやすくなり、尿沈渣に影響するので新鮮尿を用いることが望ましい。尿 pH が再発性尿路結石症の原因推定に役立つことがある。尿沈渣における結晶成分は尿の濃縮度や pH に影響されやすいため、結石成分の推定のみならず再発予防や治療効果の判定に有用である。尿路感染症がある場合は尿細菌培養を行う。シスチン尿症が疑われるときは、かつてはスクリーニング検査として尿中シスチン定性反応 (ウロシスチン®) が有用であったが、現在では発売が中止されており、尿中アミノ酸定量を行う必要がある。

#### (5) 24時間尿化学検査

尿中において、結石形成に関する促進因子の排泄過剰や抑制因子の排泄減少は、結石再発の危険因子となる。また、尿量も同様に重要な因子であり、24時間尿量の減少により明らかに結石発生の危険度が増す<sup>5)</sup>。

24時間尿化学検査項目のうち、結石形成の促進因子はカルシウム、尿酸、尿酸であり、抑制因子はクエン酸、マグネシウムである。クレアチニンは各尿中物質の補正に必要であるとともに24時間蓄尿が正確に行われたか否かの指標にもなる。尿素窒素、ナトリウム、カリウムは食習慣の把握の一助となる。マグネシウム、リンはカルシウム、尿酸とともに飽和度測定に必要な項目であり EAU/AUA ガイドラインにはその計算式が記載されているが、本邦では飽和度測定そのものが一般的に行われていない。蓄尿方法は検査項目に

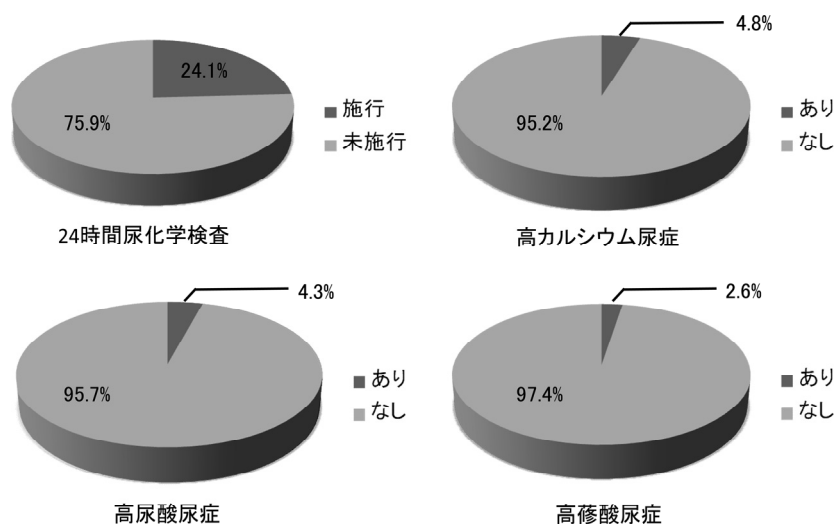


Fig. 2. 24時間尿化学検査の結果（施行率，高カルシウム尿症・高尿酸尿症・高尿酸尿症の頻度）（全国疫学調査資料による）

よって異なるが，基本的には冷所保存で可能であれば遮光する。蓚酸，アミノ酸では酸性蓄尿が必要であるが，尿酸，ナトリウム，カリウム，マグネシウム，クレアチニン，カルシウム，リン，クエン酸では通常蓄尿，酸性蓄尿どちらでも検査可能である。通常蓄尿と酸性蓄尿を同時に行える採尿器も開発されている<sup>6)</sup>。来院時の随時尿（スポット尿）が24時間蓄尿の代用となれば，検査の簡易化に大いに役立つと思われるが，現在のところ24時間蓄尿と対等な結果は得られていない。EAU/AUA ガイドラインでは16時間尿と8時間尿蓄尿も記載されているがわが国では一般的ではない。なお，24時間尿採取にあたっては stone free となってから少なくとも4週間以上経過し感染尿や血尿がない状況で行う必要がある。

疫学調査では全体の24.1%に対して24時間尿化学検査が施行されていた。このうち高カルシウム尿症は4.8%，高尿酸尿症は4.3%，高尿酸尿症は2.6%に認められている（Fig. 2）。

### 再発に対する生活指導

結石成分にかかわらず試みられる非特異的治療は飲水指導と食事指導からなる。

#### (1) 飲水指導

水分を多く摂取し，尿量を増加させることは，結石成分や発生原因の如何を問わず再発予防の基本である。1日尿量を2,000 ml以上とするため食事以外に1日2,000 ml以上の水分摂取を指導する。4時間ごとに250 mlの水分摂取と食事ごとに250 mlの水分摂取を勧める報告<sup>7)</sup>もあるが，厳しすぎる指導は継続できない可能性もある。水分補給源として好ましくない，あるいは過剰摂取を避けるものは清涼飲料水，甘味飲料水，コーヒー，紅茶，アルコール（診療ガイドライン）およびグレープフルーツジュース（EAU/

AUA ガイドライン）である。現実的には水道水や蓚酸含有量の少ない茶類（麦茶，ほうじ茶など）が適している。

#### (2) 食事指導

偏食，過食を避けバランスのとれた食事を心がけるように指導する<sup>8)</sup>。栄養摂取量からと食生活からの指導を行う（Table 2）。

疫学調査では57.4%（n = 27,060）に食事指導が行われており再発予防の基本としての関心の高さが示された（Fig. 3）。

Table 2. 栄養摂取量・食生活からみた食事指導

栄養摂取量からみた食事指導
動物性蛋白質の過剰摂取制限（1.0 g/kg/日，動物蛋白比50%）
一定量のカルシウム摂取（600-800 mg/日）
蓚酸の過剰摂取制限
塩分の過剰摂取制限（10 g/日以下）
炭水化物の摂取（穀物摂取，砂糖の過剰摂取制限）
脂肪の過剰摂取制限
クエン酸の適量摂取
食生活からみた食事指導
朝昼夕3食のバランスをとる（朝食欠食，夕食過食の是正）
夕食から就寝までの間隔をあける（4時間程度）
尿路結石症診療ガイドライン <sup>2)</sup> より抜粋。

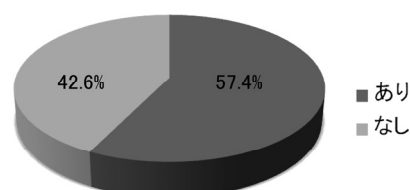


Fig. 3. 食事指導の施行率（全国疫学調査資料による）



## 再発に対する薬物療法

尿路結石症の再発防止を目的として使用されることがある薬剤を示す。

### ①クエン酸製剤

酸性尿の改善を目的に、尿酸結石、シスチン結石の再発予防に有効である<sup>9,10)</sup>。また、蓚酸カルシウム、リン酸カルシウム結石においても24時間尿化学検査で高カルシウム尿、高尿酸尿、高蓚酸尿、低クエン酸尿が確認されたとき、再発防止効果を期待して使用されることがある<sup>11)</sup>。カルシウム含有結石に対する主たる作用機序は尿中カルシウムイオンとキレート結合し、可溶性錯塩を形成することで尿中イオン化カルシウム濃度を低下させ、蓚酸カルシウムやリン酸カルシウムの相対的飽和度を減少させることによる。尿酸結石やシスチン結石の部分的な溶解を試みる目的では、尿 pH は 6.5~7.0 程度を目標とする。尿 pH 7.5 以上のアルカリ化では、リン酸カルシウム結晶・結石が形成される危険があるので注意する。ただしクエン酸製剤は尿路結石の再発予防として保険適応がない点には留意する。

### ②アロプリノール

尿酸酸性過剰型の高尿酸血症、高尿酸尿症を伴う尿酸結石に対して使用する。また、尿中尿酸は蓚酸カルシウムの結晶形成を促進することが知られており、これを改善する目的で蓚酸カルシウム結石に対して使用されることがある<sup>12)</sup>。アロプリノールは xanthine oxidase を抑制し、尿酸生成を阻害する。その結果として尿中に xanthine が多く産生されるが、尿酸と比較して溶解度が高いため、キサンチン結石が形成されるなどの問題が生じることは稀である。

なお、新しい機序のキサンチンオキシダーゼ阻害剤のフェブキソスタットは軽度から中等度の腎機能低下例でも通常容量での忍容性が示されており今後の結果が期待される。

### ③チオプロニン

シスチン尿症におけるシスチン結石の発生防止および溶解に対して使用する。チオプロニンはシスチンと水溶性化合物を形成することにより、尿中でのシスチン結晶の析出を阻害する。また、尿量の増加や適度な尿アルカリ化を維持することにより、既存の結石を溶解させることも可能である<sup>10)</sup>。

### ④サイアザイド系利尿薬

高カルシウム尿症を有する蓚酸カルシウム結石やリン酸カルシウム結石に対して有用である<sup>11)</sup>。その作用機序は利尿作用による尿量の増加と腎尿細管でのカルシウム再吸収亢進による尿中カルシウム排泄の減少である。長期間投与により効果が減少する場合があります。このようなときは他のサイアザイド剤への変更を

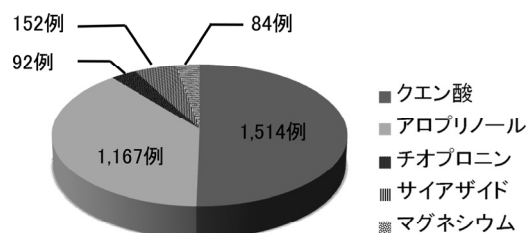


Fig. 4. 再発予防に使用された薬剤（全国疫学調査資料による）

考慮する。なお本剤の主な適応は高血圧症であり、尿路結石の再発予防の保険適応はないことに留意する。

### ⑤マグネシウム製剤

蓚酸カルシウム結石の発生防止に対して、保険適応上も使用可能な薬剤である。マグネシウムは尿中で蓚酸カルシウムと可溶性の複合体を形成し、その排泄を促進する<sup>13)</sup>。またマグネシウムはクエン酸の腎尿細管での再吸収を阻害し、尿中クエン酸排泄を高める作用もある<sup>14)</sup>。一方、マグネシウム製剤の臨床的な蓚酸カルシウム結石形成防止効果については、その見解が分かれており、今後の研究が必要とされている。疫学調査の結果では再発予防に対して最も使用されていたのはクエン酸製剤であり、次いでアロプリノールであった (Fig. 4)。おのおのの薬剤の患者全体に占める割合はクエン酸製剤5.5%、アロプリノール4.2%、チオプロニン0.3%、サイアザイド系利尿薬0.6%、マグネシウム製剤0.3%であった。

## 改訂診療ガイドラインでの クリニカルクエッション

今回の改訂診療ガイドラインの大きな変更点は CQ 形式を採用することである。再発予防においては11題の CQ が予定されており、その内訳は飲水指導と食事指導に関する CQ が7題（飲水指導を主とした CQ 2題、食事指導を主とした CQ 5題）、薬物療法に関する CQ が4題である。

誌面と著作権があり本稿では飲水指導、食事指導、薬物療法各1題について簡略に述べる。

CQ 再発予防に対する飲水指導の効果は？

現行ガイドラインに記載されているように水分を多く摂取し、尿量を増加させることは、結石成分や発生原因の如何を問わず再発予防の基本であり、食事以外に1日2,000 ml以上の水分摂取を指導する。飲水指導による再発予防についてはいくつかの無作為化比較対照試験 (RCT) が報告されている<sup>15-17)</sup>。これらの RCT は母集団が小さいことや性別による検討がなされていないことなど問題点もあるが、基礎研究結果も含めて尿路結石の再発予防に水分摂取が有効であると考えられる。EAU/AUA ガイドラインでもエビデンスレベル 1b、推奨度グレード A とされている。

CQ 塩分の摂り過ぎは再発の危険因子か?

食塩摂取量は尿中カルシウム排泄量を決定する大きな要因の1つである。食塩摂取制限が尿中カルシウム排泄量を減少させる<sup>18-19)</sup>。高カルシウム尿症を有する蓚酸カルシウム結石患者で食塩摂取制限により尿中カルシウム排泄量が減少する<sup>20)</sup>、などのコホート研究もあり、塩分の摂り過ぎは再発の危険因子である。すなわち塩分摂取制限は再発予防に有効と考えられEAU/AUAガイドラインでもエビデンスレベル1b, 推奨度グレードAとされている。

CQ クエン酸製剤は再発予防効果があるか?

低クエン酸尿はカルシウム含有結石の原因となる。クエン酸製剤の服用は尿中クエン酸排泄を増加させる。クエン酸は尿中でカルシウムと結合する作用があり、蓚酸カルシウムとリン酸カルシウムのion activity productを低下させ、結晶の成長、凝集、固化(結石化)を抑制すると考えられる<sup>21)</sup>。また、クエン酸は、尿中pHを上昇させ酸性尿を改善することから、尿酸結石、シスチン結石の再発予防にも有用である<sup>22)</sup>。EAU/AUAガイドラインではエビデンスレベル1b, 推奨度グレードAとされている。

## 結 語

再発に対する的確な診断とそれに基づく予防法を行うことにより効果的な予防が可能である症例も存在することを認識して、むやみにESWLやendourologyによる外科的治療を繰り返さないようにすることが重要である。

## 文 献

- 1) Yasui T, Iguchi M, Suzuki S, et al.: Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005. *Urology* **71**: 209-213, 2008
- 2) 尿路結石症診療ガイドライン. 日本泌尿器科学会, 日本 Endourology・ESWL 学会, 日本尿路結石症学会編, p 52-83, 金原出版, 東京, 2002
- 3) Tiselius HG, Alken P, Buck C, et al.: [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2008/Full/17%20Urolithiasis.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2008/Full/17%20Urolithiasis.pdf)
- 4) Dretler SP: Ureteral stone disease: options for management. *Urol Clin North Am* **17**: 217-230, 1990
- 5) Borghi L, Meschi T, Schianchi T, et al.: Urine volume: stone risk factor and preventive measure. *Nephron* **81**: 31-37, 1999
- 6) 奥山光彦, 山口 聡, 石原知佳, ほか: 酸性尿普通尿同時採尿器(据置型と携帯型)の使用経験. *日尿結石誌* **3**: 68-71, 2004
- 7) Ljunghall S, Backman U, Danielson BG, et al.: Prophylactic treatment of renal calcium stones: experiences with dietary advice, cellulose, phosphate and thiazides. *Scand J Urol Nephrol Suppl* **53**: 239-252, 1980
- 8) Hess B, Mauron H, Ackermann D, et al.: Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *Eur Urol* **36**: 136-143, 1999
- 9) Rodman JS: Prophylaxis of uric acid stones with alternate day doses of alkaline potassium salts. *J Urol* **145**: 97-99, 1991
- 10) Barbey F, Joly D, Rieu P, et al.: Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* **163**: 1419-1423, 2000
- 11) Pearle MS, Roehrborn CG and Pak CY: Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol* **13**: 679-685, 1999
- 12) Ettinger B, Tang A, Citron JT, et al.: Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* **315**: 1386-1389, 1986
- 13) Li MK, Blacklock NJ and Garside J: Effects of magnesium on calcium oxalate crystallization. *J Urol* **133**: 123-125, 1985
- 14) Khan SR, Shevock PN and Hackett RL: Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* **149**: 412-416, 1993
- 15) Borghi L, Meschi T, Amato F, et al.: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* **155**: 839-843, 1996
- 16) Sarica K, Inal Y, Erturhan S, et al.: The effect of calcium channel blockers on stone regrowth recurrence after shock wave lithotripsy. *Urol Res* **34**: 184-189, 2006
- 17) Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, et al.: Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* **56**: 72-80, 2009
- 18) Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al.: Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* **346**: 77-84, 2002
- 19) Moe OW: Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* **367**: 333-344, 2006
- 20) Nouvenne A, Meschi T, Prati B, et al.: Effects of a low-salt diet on idiopathic hypercalciuria in calcium-oxalate stone formers: a 3-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **91**: 565-570, 2010
- 21) Tiselius HG, Berg C, Fornander AM, et al.: Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallisation. *Scanning Microsc* **7**: 381-389, 1993
- 22) Low RK and Stoller ML: Uric acid-related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* **24**: 135-148, 1997

(Received on July 25, 2012)  
(Accepted on August 7, 2012)